

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg

REF:MT312135/11

REG. ISP N° F-2449/09

1. NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO

Daraprim.

2. COMPOSICIÓN CUANTITATIVA

Comprimidos que contienen 25 mg pirimetamina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

4 ANTECEDENTES CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas****Malaria:**

Daraprim actúa sinérgicamente con sulfonamidas en el tratamiento de dosis única de la malaria causada por la cepa *Plasmodium falciparum*, que es sensible a la combinación.

Toxoplasmosis:

Daraprim en combinación con sulfonamida es eficaz en el tratamiento de toxoplasmosis, incluyendo infecciones oculares y congénitas, y toxoplasmosis en individuos inmunodeficientes.

Para el tratamiento de malaria y toxoplasmosis, Daraprim no debe usarse como monoterapia. Debe combinarse con una sulfonamida como se recomienda en 4.2 Posología y Método de Administración.

4.2 Posología**El tratamiento de la malaria:**

Daraprim debe administrarse conjuntamente con sulfaleno o sulfadoxina u otra sulfonamida apropiada de acción prolongada.

Adultos y niños sobre 14 años: como dosis única

50 a 75 mg de pirimetamina junto con 1000 mg a 1500 mg de sulfaleno o sulfadoxina.

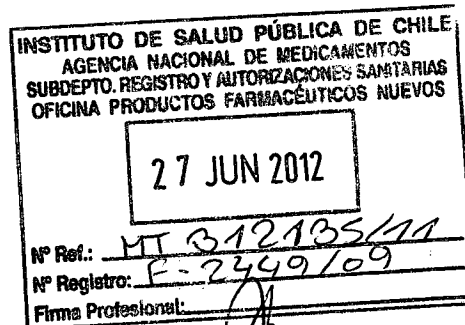
En general, para adultos que pesan más de 60kg deben administrarse dosis mayores

Niños 9-14 años: como dosis única

50 mg de pirimetamina combinada con 1000 mg sulfaleno o sulfadoxina.

Niños 4 a 8 años: como dosis única

25 mg de pirimetamina combinada con 500 mg sulfaleno o sulfadoxina.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg****REF:MT312135/11****REG. ISP N° F-2449/09**

Niños de menos de 4 años: como dosis única

12,5 mg de pirimetamina combinado con 250 mg sulfaleno o sulfadoxina.

NOTA: Si las formulaciones pediátricas (12,5 mg comprimidos o solución oral) no están disponibles, entonces sólo deben dispensarse dosis menores a 25 mg bajo la supervisión médica.

Tratamiento de Toxoplasmosis:

Daraprim debe administrarse conjuntamente con sulfadiazina u otra sulfonamida apropiada.

En el tratamiento de toxoplasmosis, a todos los pacientes que reciben Daraprim debe darse un suplemento de folato para reducir el riesgo de depresión de la médula ósea. Siempre que sea posible debe administrarse folinato de calcio o alternativamente ácido fólico (Vea 4.4 Advertencias y Precauciones para el Uso).

El tratamiento ~~con de~~ Daraprim generalmente debe administrarse durante 3 a 6 semanas. Si se ~~indica~~ terapia extendida ~~debe administrarse~~ debe dejarse transcurrir un periodo de dos semanas entre los tratamientos.

No hay estudios de dosis-respuesta de pirimetamina en el tratamiento de toxoplasmosis. Las siguientes recomendaciones son por lo tanto sólo una guía.

Adultos y niños mayores de 6 años:

Daraprim	Una dosis de carga de 100 mg seguida por 25–50 mg diariamente.
Sulfadiazina	2 – 4g diariamente en dosis divididas.

Niños de 3 a 6 años:

Daraprim	Una dosis inicial de 2 mg/kg de peso corporal (para un máximo de 50 mg) seguido por 1mg/kg de peso corporal/día (para un máximo de 25 mg).
Sulfadiazina	150 mg/kg de peso corporal (máximo 2 g) diariamente, dividida en cuatro dosis.

Niños de 10 meses a 2 años:

Daraprim	1 mg/kg de peso corporal/día.
Sulfadiazina	150 mg/kg de peso corporal (máximo 1,5 g) diariamente, dividida en cuatro dosis.

Si las formulaciones pediátricas (12,5 mg comprimidos o solución oral) no están disponibles en el mercado, sólo deben administrarse dosis menores de 25 mg bajo vigilancia médica

Lactantes de 3 a 9 meses:

NOTA: Para lactantes menores de 9 meses de edad se recomienda la solución oral, cuando esté disponible.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg

REF:MT312135/11

REG. ISP N° F-2449/09

Daraprim 6,25 mg pirimetamina diariamente.
Sulfadiazina 100 mg/kg de peso corporal (máximo 1 g) diariamente, dividida en cuatro dosis.

Lactantes menores de 3 meses: (toxoplasmosis congénita)

Daraprim 6,25 mg pirimetamina en días alternados.

Sulfadiazina 100 mg/kg de peso corporal (máximo 750 mg) diariamente o en días alternados ~~en dividido en~~ cuatro dosis. ~~divididas.~~

ADVERTENCIA: Los riesgos de administrar sulfadiazina u otras sulfonamidas a neonatos deben pesarse contra sus beneficios terapéuticos.

Tratamiento de Toxoplasmosis en pacientes inmunodeficientes:

Adultos

~~Para los pacientes inmunocomprometidos severos, especialmente en aquellos con una encefalitis toxoplásmica como complicación del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), no hay ningún régimen del tratamiento fijo. Las siguientes dosificaciones han sido empleadas en adultos y se han obtenido respuestas a los síntomas sin cura radical. Puede ser por lo tanto necesario instituir una terapia continua con Daraprim en combinación con otras drogas.~~

~~Daraprim: 100 mg diariamente para los primeros 2-3 días de tratamiento seguidos por las dosis de mantenimiento de 25-50 mg diariamente.~~

~~Sulfadiazina: 2-6 g por día en las dosis divididas.~~

o:

~~Daraprim: No administrar dosis de carga. La dosis diaria de 25-50 mg.~~

~~Sulfadiazina: 2-6g por día en las dosis divididas.~~

Niños

~~Regímenes de dosificación para niños inmunodeficientes no se han definido. Para guía general vea dosificación en niños con otras infecciones de toxoplasmosis.~~

~~Los lineamientos para el tratamiento de infecciones oportunistas en adultos y adolescentes infectados con VIH consideran la pirimetamina con sulfadiazina el tratamiento principal de elección para encefalitis por *Toxoplasma gondii* y, con base en el peso corporal, se recomienda durante al menos 6 semanas las siguientes dosis:~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg

REF:MT312135/11

REG. ISP N° F-2449/09

- *Menos de 60 kg: pirimetamina 200 mg oral, seguido de 50 mg al día más sulfadiazina 1 g cada 6 horas*
- *60 kg o más: pirimetamina 200 mg oral, seguido de 75 mg al día más sulfadiazina 1,5 g oral cada 6 horas*

Tratamiento de toxoplasmosis en el embarazo:

Vea 4.4 Advertencias y Precauciones para el Uso y 4.6 Uso Durante el Embarazo y Lactancia.

Daraprim: 25 – 50 mg diariamente

Sulfadiazina: 2 – 4 g diariamente en dosis divididas

Dosificación en el anciano:

No hay información definitiva sobre el efecto de Daraprim en individuos mayores. En las dosis recomendadas para el tratamiento de la malaria, es ~~poco casi~~ improbable que Daraprim pueda causar algún efecto adverso en ancianos con buena salud. Pero es teóricamente posible que los ancianos puedan ser más susceptibles a una depresión del folato asociada con la administración diaria de Daraprim en el tratamiento de toxoplasmosis, y por lo tanto suplementos del folato son esenciales (Vea 4.4 Advertencias y Precauciones para el Uso).

Insuficiencia renal

Se debe tener cuidado y evitar la acumulación de la sulfonamida en pacientes con insuficiencia renal, ya que pirimetamina se coadministra con una sulfonamida (Vea 4.4 Advertencias y Precauciones para el Uso).

Insuficiencia hepática

No hay recomendaciones generales para la reducción de la dosis en condiciones de insuficiencia hepática, pero se debe tomar en consideración el ajuste de la dosis en casos individuales (Vea 4.4 Advertencias y Precauciones para el Uso).

4.3 Contraindicación

Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg****REF:MT312135/11****REG. ISP N° F-2449/09****4.4 Advertencias y Precauciones para el Uso**

La co-administración de un suplemento de folato es necesario para el tratamiento de toxoplasmosis (vea 4.2 Posología y Método de Administración). Durante la terapia semanalmente se debería llevar a cabo un hemograma completo y continuar durante dos semanas después de haber terminado el tratamiento. Si existen señales de deficiencia de folato, el tratamiento debe discontinuarse y administrar una dosis ~~alta fuerte~~ de folinato del calcio.

Daraprim puede exacerbar la deficiencia de folato en personas predispuestas a esta condición por enfermedad o desnutrición. De acuerdo a lo anterior se debe administrar suplementos de ácido fólico a estos individuos. En pacientes con anemia megaloblástica, debido a la deficiencia de folato, los riesgos versus los beneficios de administrar Daraprim requieren la consideración cuidadosa.

Daraprim se debe administrar con precaución en pacientes con historia de convulsiones. Se deben evitar grandes dosis de carga en tales pacientes (Vea 4.8 Efectos Indeseables).

Se debe procurar una adecuada hidratación a los pacientes que reciben sulfonamida para minimizar el riesgo de cristaluria.

Dado que Daraprim se administra, para las condiciones indicadas con sulfanamida, se deberían observar las precauciones generales aplicables a sulfonamidas.

Uso en deterioro renal:

El riñón no es la principal ruta de excreción de pirimetamina y la excreción no se altera significativamente en pacientes con daño renal. Sin embargo no hay datos sustanciales del uso de Daraprim en personas con daño renal. Dado que Daraprim se coadministra con sulfonamida se deberá tener cuidado para evitar la acumulación de sulfonamida en los pacientes con daño renal.

Uso en deterioro hepático:

El hígado es la principal ruta del metabolismo de la pirimetamina. Datos del uso de pirimetamina en pacientes con enfermedad hepática son limitados. Daraprim en combinación con la sulfonamida ha sido usado efectivamente para el tratamiento de toxoplasmosis en un paciente con enfermedad hepática leve. Daraprim también fue usado con éxito para tratar la malaria en dos pacientes que además tenían infecciones hepáticas coexistentes. No hay recomendaciones generales de reducción de dosificación para un hígado dañado, pero se debe tomar en consideración ajustes de dosis en los casos individuales.

4.5 Interacción con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción

Daraprim, por su modo de acción, puede deprimir el metabolismo del folato en pacientes que reciben tratamiento con otros inhibidores del folato, o agentes asociados con mielosupresión, incluyendo co-trimoxazol, trimetoprim, proguanil, zidovudina, o agentes



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg

REF:MT312135/11**REG. ISP N° F-2449/09**

citotóxicos (por ejemplo: metotrexato). Casos fatales de aplasia de la médula ósea han sido asociados con la administración de daunorubicina, arabinósido de citosina y pirimetamina a individuos que padecen leucemia mieloide aguda. Anemia megaloblástica se ha informado ocasionalmente en individuos que tomaron pirimetamina **mayor a ~~en exceso de~~** 25 mg semanalmente concurrentemente con una combinación del trimetoprim/sulfonamida.

Han ocurrido convulsiones después de la administración conjunta de metotrexato y pirimetamina en niños con leucemia que afecta al sistema nervioso central. Además, convulsiones ocasionales han sido observadas cuando pirimetamina fue usada en combinación con otras drogas antimaláricas.

La administración concomitante de lorazepam con Daraprim puede inducir a una hepatotoxicidad leve.

In vitro los datos obtenidos sugieren que los antiácidos y el agente antidiarreico caolín reduce la absorción de pirimetamina.

Los altos enlaces a proteínas exhibidos por pirimetamina puede prevenir el enlace de proteínas con otros compuestos (por ejemplo: quinina o warfarina). Esto puede afectar la eficacia o toxicidad de la droga concomitante dependiendo de los niveles de droga libre.

4.6 Embarazo y Lactancia.**Embarazo:**

Pirimetamina en combinación con sulfonamidas ha sido usado durante muchos años en el tratamiento de malaria y toxoplasmosis durante el embarazo. Ambas infecciones son un alto riesgo para el feto. Pirimetamina atraviesa la placenta y, aunque hay un riesgo teórico de anomalías fetales **por de** todos los inhibidores del folato dados durante el embarazo, no ha habido reportes que muestren con alguna certeza, que pirimetamina está asociada a teratogenicidad humana. No obstante, se deben tomar precauciones en la administración de pirimetamina.

Las mujeres embarazadas que reciben Daraprim deben recibir un suplemento de folato en forma paralela

Malaria:

A las dosis recomendadas, el Daraprim no está contraindicado durante el embarazo.

Toxoplasmosis:

Se debería dar consideración al tratamiento en todos los casos sospechosos de toxoplasmosis adquirido en el embarazo. Los riesgos asociados con la administración de Daraprim deben ser equilibrados contra los peligros de aborto o la malformación fetal debido a la infección.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg

REF:MT312135/11**REG. ISP N° F-2449/09**

El tratamiento durante el embarazo está indicado en presencia de una infección en la placenta o infección fetal o cuando la madre está en riesgo de secuelas serias. Sin embargo, en vista del riesgo teórico de anormalidad fetal que se alcanza por el uso de Daraprim en el embarazo temprano, su uso en terapia combinada debe restringirse al segundo y tercer trimestre. La terapia alternativa se aconseja por consiguiente en las fases tempranas de embarazo.

La administración conjunta de folinato del calcio es recomendada cuando Daraprim es usado para el tratamiento de toxoplasmosis durante el embarazo.

Lactancia:

Pirimetamina se encuentra en la leche materna. Se ha estimado que ~~en sobre~~ un período ~~sobre de~~ 9 días un lactante ~~infante~~ de peso promedio recibiría, aproximadamente, 45% de la dosis ingerida por la madre. En vista de las dosis elevadas de pirimetamina y la ~~conjunta~~ necesidad ~~conjunta~~ de sulfonamida en el tratamiento de toxoplasmosis, el amamantamiento debe evitarse mientras dure el tratamiento.

4.7 Ectos en la Habilidad para Manejar y Usar Maquinas.

No hay reportes.

4.8 Efectos indeseables

Debido a que sulfonamida es conjuntamente tomada con pirimetamina para las indicaciones listadas, la información relevante para prescribir ~~pirimetamina sulfonamida~~ debe ser consultada como efectos adversos asociados a sulfonamida.

Es importante notar que las categorías frecuentes asignadas para cada efecto adverso a continuación, son sólo estimaciones como datos adecuados para calcular con precisión la incidencia donde no está disponible. Los efectos adversos pueden variar su incidencia de acuerdo a las indicaciones y la posible contribución del uso conjunto de sulfonamidas para la ocurrencia de esos efectos adversos es desconocido. Además algunos eventos pueden estar relacionados a enfermedades subyacentes.

La siguiente convención ha sido usada por la clasificación de efectos adversos en términos de frecuencia:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ y $\leq 1/10$

Poco común $\geq 1/1000$ y $\leq 1/100$

Raro $\geq 1/10000$ y $\leq 1/1000$

Muy raro $< 1/10000$

Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático

Muy común: anemia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg****REF:MT312135/11****REG. ISP N° F-2449/09**

Común: leucopenia, trombocitopenia

Muy raro: pancitopenia

~~Diariamente~~ Dosis terapéuticas **diarias** de pirimetamina han mostrado depresión de hematopoyesis en 25%-50% de pacientes. La probabilidad de inducir leucopenia, anemia o trombocitopenia es reducida con la administración conjunta de folinato de calcio. Pancitopenia, sensible a folato, ha sido informada en pacientes con probable preexistencia de deficiencia de folato. Fatalidades han ocurrido en la ausencia de tratamiento con folato.

Desórdenes del metabolismo y desnutrición

Muy raro: hiperfenilalaninaemia

Informado en neonatos tratados por toxoplasmosis congénita.

Desórdenes psiquiátricos

Muy raro: Insomnio, depresión

Insomnio ha sido informado cuando pirimetamina ha sido administrada en dosis sobre las recomendadas.

Desórdenes del Sistema Nervioso

Muy común: dolor de cabeza

Común: mareos

Muy raro: convulsiones

Convulsiones fueron informadas predominantemente en pacientes tratados por toxoplasmosis

Desórdenes cardiacos

Muy raro: desórdenes en el ritmo cardiaco

Desórdenes vasculares

Muy raro: colapso circulatorio

Reportado en pacientes tratados con mayores dosis que las recomendadas.

Desórdenes respiratorios

Muy raro: neumonía con infiltración celular y eosinofilia

Observado cuando pirimetamina fue administrada una vez a la semana en asociación con sulfadoxina.

Desórdenes Gastrointestinales**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg

REF:MT312135/11**REG. ISP N° F-2449/09**

Muy común: vómito, náusea, diarrea

Muy raro: cólicos, ulceración bucal, sequedad de boca o garganta.

Desórdenes de piel y tejido subcutáneo

Muy común: rash

No común: pigmentación anormal de la piel

Muy raro: dermatitis

Desórdenes renales y urinarios

Muy raro: hematuria

Desórdenes generales y condiciones en sitio de administración

No común: fiebre

Muy raro: malestar

4.9 Sobredosis.**Síntomas y Signos:**

Vómitos y convulsiones ocurren en casos de ~~severa~~-sobredosisificación aguda **severa**. También pueden ocurrir ataxia, temblor y depresión respiratoria.

Excesos de dosis crónicas pueden producir depresión de la médula ósea (por ejemplo: anemia megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia) siendo el resultado de la deficiencia de ácido fólico.

Manejo de la sobredosis:

El tratamiento de soporte rutinario, incluye mantenimiento de ~~las~~ vías aéreas **permeable** ~~limpias~~ y control de las convulsiones.

Deben darse una adecuada hidratación para asegurar una diuresis óptima.

El lavado gástrico puede ser útil sólo si se instaura dentro de las dos primeras horas después de la ingestión en vista de la rápida absorción del Daraprim.

Para neutralizar en lo posible la deficiencia de folato, debería administrarse folinato de calcio hasta que los signos de toxicidad hayan descendido. Puede demorar entre 7 a 10 días la evidencia de los efectos secundarios de leucopenia, por consiguiente la terapia de folinato de calcio debe continuarse por el periodo de riesgo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg

REF:MT312135/11

REG. ISP N° F-2449/09

5.0 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas:

Pirimetamina es un agente antiparasitario.

Grupo: de la diaminopirimidinas.

Código ATC**P01BD01****Mecanismo de Acción:**

La acción antiparasitaria de la pirimetamina es debido a su actividad específica en el metabolismo del ácido fólico en los parásitos *Plasmodium* y *Toxoplasma*. En este aspecto inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa con una afinidad mucho mayor por el protozoal que por la enzima humana.

5.2 Propiedades Farmacocinética:

Absorción:

Pirimetamina es rápidamente absorbida en el tracto gastrointestinal después de la administración. El tiempo para alcanzar la concentración máxima en el plasma es de 2 a 4 horas en voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas máximas varían ampliamente entre los individuos y los rangos van de 260 a 1411 ng/mL después de la dosis diaria de 25 mg. El nivel plasmático de pirimetamina en pacientes con SIDA puede variar por un factor de cuatro, siguiendo con la misma dosis oral.

Distribución:

Pirimetamina tiene un volumen de distribución de aproximadamente 2,0 L/kg. Aproximadamente el 87 % de la droga se une a proteínas plasmáticas. Ha sido mostrado que Pirimetamina llega a los fluidos cerebrospinal alcanzando concentraciones que son aproximadamente un quinto de las concentración sanguínea de los pacientes con SIDA dando la dosis diaria.

Metabolismo y eliminación:

Pirimetamina se metaboliza predominantemente por el hígado. La vida media *promedio* de eliminación es de 85 horas (comprendida entre las 35-175 horas). El clearance total del cuerpo puede ir entre 20 y 28mL/h/kg. Pirimetamina se excreta lentamente por la orina; ~~después continuando con de~~ una sola dosis de 50 mg sólo el 23 % es recuperado en la orina después de una semana, mientras que 16-32 % de una dosis de 100 mg se excretado después de 40 días.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg

REF:MT312135/11

REG. ISP N° F-2449/09

5.3 Datos Preclínicos de Seguridad

Mutagenicidad:

En las pruebas microbianas, la pirimetamina se encontró que no es mutagénico en el ensayo de Ames Salmonellas por cuanto el daño del ~~ADN~~ ~~DNA~~ se ha visto en el ensayo de reparación en la *Escherichia coli*.

Datos *in vitro* indican que la pirimetamina induce la actividad mutagénica en ratón, en ausencia de células linfáticas, pero no en presencia de activación metabólica. Pirimetamina también mostró la actividad clastogénica en los linfocitos de mamífero en ausencia de activación metabólica.

Siguiendo una administración continua intraperitoneal, pirimetamina ha mostrado inducir daño cromosomal ~~inducido~~ en las células germinales masculinas de roedor, aunque estudios en células somáticas (test de micronúcleos) son negativos o inconclusos. Estudios siguiendo ~~do tes de~~ administración oral de pirimetamina en roedores mostraron resultados negativos en las células germinales femeninas, y en células masculinas y femeninas de médula ósea/células periféricas de la sangre.

Carcinogénesis:

Un estudio en ratones (500 ó 1000 ppm pirimetamina en la dieta durante 5 días por semana, durante 78 semanas) no mostró evidencia de carcinogénesis en las hembras. La supervivencia en los ratones masculinos no ha permitido una evaluación de carcinogénesis en este sexo.

Un estudio similar en ratas en dosis de 200 ó 400ppm pirimetamina no mostró evidencia de carcinogénesis.

Teratogénesis:

No se ha visto cambios en el desarrollo temprano en los embriones de 15 ratones dada una dosis intra-gástrica de pirimetamina (50 mg/kg de peso) en el primer día de gestación. Sin embargo el desarrollo de embriones de ratas y ratón en cultivo fueron severamente inhibidos por la pirimetamina de manera en dosis-dependiente.

Pirimetamina era teratogénica en los roedores y ~~en los mini cerdos~~ Gottingen ~~minipig~~ de manera dosis-dependiente.

Otros estudios en ratas tanto en dosificación de 1mg/kg o 10mg/kg de peso mostraron alguna inhibición de procesos de desarrollo pero no ~~en el~~ efecto teratogénico.

Pirimetamina no es teratogénico en conejos en dosis hasta 100mg/kg de peso por día administrados en días 6 a 18 del embarazo. Pirimetamina redujo marcadamente la fase temprana de la división celular en los embriones de conejo ~~pero~~ la implantación y el desarrollo fetal era normales.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg

REF:MT312135/11REG. ISP N° F-2449/09**Fertilidad:**

Un estudio en ratas con dosis de 50mg/kg de peso por día por 6 semanas reducían las concentraciones de semen y pesos de los testículos, pero no había efectos en la fertilidad. Detención reversible de la espermatogénesis se ha mostrado en un estudio en ratones con dosis 200mg/kg/día durante 50 días. Sin embargo, esta dosis está ~~lejana~~ *por* sobre ~~en exceso~~ de las dosis terapéuticas humanas.

6.0 DETALLES FARMACÉUTICOS**6.1 Excipientes**

Lactosa monohidrato, almidón de maíz, almidon oxidado, estearato de magnesio, docusato de sodio

6.2 Incompatibilidades

Ningún dato.

6.3 Precauciones Especiales para el Almacenamiento

Proteja de la luz.

Versión número: 01

Fecha de la versión: 27 de junio de 2011

Fabricado por Glaxo SmithKline Inc. Operations, Ontario Canadá

Importado y distribuido por GlaxoSmitKline Chile Farmacéutica Ltda.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg

REF:MT312135/11

REG. ISP N° F-2449/09

~~REFERENCES~~~~CLINICAL PARTICULARS~~~~4.1. Therapeutic Indications~~~~Malaria Treatment~~~~Catarinella G and Donno L.~~~~Treatment of Plasmodium falciparum malaria in Cameroon with a single dose of antifolate drugs.~~~~Journal of Tropical Medicine & Hygiene 1971; 74: 243-245.~~~~Chum Chanthol.~~~~Intérêt de l'association de la sulforméthoxine (Fanasil) et de la pyriméthamine dans la cure radicale du paludisme à Plasmodium falciparum.~~~~Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et de ses Filiales, 1968, 61/6, 727-879.~~~~Wolfensberger HR.~~~~Curative and suppressive treatment of P falciparum malaria with oral and paranteral Fansidar.~~~~SE Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health 1971; 2(Suppl.8): 39-43.~~~~Toxoplasmosis~~~~Hutchinson DBA.~~~~Application to register toxoplasmosis~~~~Glaxo Wellcome Internal Document - Clinical Expert Report, February 1998~~~~McCabe RE and Remington JS.~~~~The diagnosis and treatment of toxoplasmosis.~~~~European Journal of Clinical Microbiology 1983; 2, 95-104.~~~~McCleod R. and Remington J.S.~~~~Toxoplasma infection and toxoplasmosis.~~~~In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 11th Ed. Editors: Braunwald E,~~~~Isselbacher KJ, Petersdorf et al. McGraw-Hill Inc. 1987, 791-97~~~~4.2. Posology and Method of Administration~~~~Malaria Treatment~~~~Chum Chanthol.~~~~Intérêt de l'association de la sulforméthoxine (Fanasil) et de la pyriméthamine dans la cure radicale du paludisme à Plasmodium falciparum.~~~~Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et de ses Filiales, 1968, 61/6, 727-879.~~~~Deloron P, Sexton JD, Bugilimfura L, et al.~~~~Amodiaquine and sulfadoxine-pyrimethamine as treatment for chloroquine-resistant Plasmodium falciparum in Rwanda.~~~~American Journal Tropical Medicine & Hygiene 1988; 38: 244-248.~~~~Oloo AJ, Boriga DA, Kariuki DM, et al.~~~~Efficacy of two different dosages of the pyrimethamine/sulfalene combination in the~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg

REF:MT312135/11

REG. ISP N° F-2449/09

~~treatment of falciparum malaria in Kenya.~~~~Current Therapeutic Research 1990; 48: 730-735.~~~~Rolle IM.~~~~Antiplasmodial efficacy of 2,4-diaminopyrimidine-sulfonamide combinations, especially against chloroquine-resistant malaria.~~~~Canadian Medical Association Journal 1975; 112: 50S-53S.~~~~Toxoplasmosis~~~~de Meuter, F.~~~~Human toxoplasmosis.~~~~Bruxelles Médical, 1967, 47/32-33, 765-780.~~~~Fajardo RV, Francis P, Furgiule MD, et al.~~~~Treatment of toxoplasmic uveitis.~~~~Archives of Ophthalmology 1962; 67: 712-720.~~~~Guerina N.G., Hsu H.-W., Meissner H.C. et al.~~~~Neonatal serological screening and early treatment for congenital Toxoplasma gondii infection.~~~~New England Journal of Medicine 1994; 330: 1858-1863.~~~~Krug K.~~~~Pancytopenia after pyrimethamine treatment for toxoplasmosis.~~~~Deutsches Gesundheitswesen 1971; 26: 1340-1345.~~~~Lepout C, Raffi F, Matheron S, et al.~~~~Treatment of central nervous system toxoplasmosis with~~~~pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome.~~~~The American Journal of Medicine 1988; 84: 94-100.~~~~Luft BJ, Remington JS.~~~~Toxoplasmic encephalitis in AIDS.~~~~Clinical Infectious Diseases 1992; 15: 211-222.~~~~Markus, M.B.~~~~Symptoms, transmission, prevention and treatment of toxoplasmosis.~~~~South African Medical Journal, 1973, 47/35, 1588-1590.~~~~McCabe RE and Remington JS.~~~~The diagnosis and treatment of toxoplasmosis.~~~~European Journal of Clinical Microbiology 1983, 2, 95-104.~~~~McLeod R. and Remington J.S.~~~~Toxoplasma infection and toxoplasmosis.~~~~In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 11th Ed. Editors: Braunwald E,~~~~Isselbacher KJ, Petersdorf et al. McGraw-Hill Inc. 1987, 791-97~~~~Mohr W and Fliedner E.~~~~Clinical and diagnostic problems of toxoplasmosis.~~~~Monatsschrift f. Kinderheilkunde 1969; 117 (7): 508-511.~~~~Rothova A, Meenken C, Buitenhuis HJ, et al.~~~~Therapy for ocular toxoplasmosis.~~~~American Journal of Ophthalmology 1989; 13: 415-419.~~**4.3. ~~Contra-indications~~**


FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg

REF:MT312135/11

REG. ISP N° F-2449/09

~~4.4. Special Warnings and Special Precautions for Use~~~~Bennett W, Muther RS, Parker RA, et al.~~~~Drug therapy in renal failure: dosing guidelines for adults.~~~~Annals of Internal Medicine 1980; 93: 62-89.~~~~Diehl K, Berlinger R.~~~~Pyrimethamine-induced megaloblastic anaemia in active toxoplasmosis.~~~~Medizinische Welt 1976; 27: 315-319.~~~~Fleming, A.F. et al.~~~~Co-trimoxazole and the blood.~~~~Lancet, 1974, 2/7875, 284-285.~~~~Giles, C.L.~~~~The treatment of Toxoplasma uveitis with pyrimethamine and folinic acid.~~~~American Journal of Ophthalmology, 1964, 58, 611-617.~~~~Grisham RSC.~~~~Central nervous system toxicity of pyrimethamine (Daraprim) in man.~~~~American Journal of Ophthalmology 1962; 54: 1119-1121.~~~~Keuba K, Jira J, Zitova D.~~~~Hepatic involvement in the course of acquired toxoplasmosis.~~~~Acta Paediatrica Scandinavica 1971; 60: 482-487.~~~~Laing, S.R.S.~~~~Refractory anaemia, a problem in diagnosis and epidemiology in a tea garden in~~~~Assam.~~~~Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 1957, 60, 131-136.~~~~Luft B.J, Hafner R.~~~~Toxoplasmic encephalitis.~~~~AIDS 1990; 4: 593-595.~~~~Malacarne, P. et al.~~~~2, 4-diamino pyrimidines and heterozygous α -thalassaemia.~~~~Lancet, 1974, 2/7885, 904-905.~~~~Romano P, Dalmasso G, Mendino P, et al.~~~~Associazione di infezione malarica ed epatiti virali acute. (Association of malarial infection and acute viral hepatitis).~~~~Giornale di Malattie Infettive e Parassitarie 1992; 44: 503-507.~~~~4.5. Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction~~~~Ansdell, V.E. et al.~~~~Megaloblastic anaemia associated with combined pyrimethamine and co-trimoxazole administration.~~~~Lancet, 1976, 2/7997, 1257.~~~~Armata, J. et al.~~~~Daraprim in central nervous system leukaemia in children.~~~~Polski Tygodnik Lekarski, 1972, 27/48, 1895-1897.~~~~Briggs, M. and Briggs, M.~~~~Pyrimethamine toxicity.~~~~British Medical Journal, 1974, 1/5896, 40.~~

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg

REF:MT312135/11

REG. ISP N° F-2449/09

~~Fish DR, Espir MLE,~~~~Convulsions associated with prophylactic antimalarial drugs: implications for people with epilepsy.~~~~British Medical Journal 1988; 297: 526-527.~~~~Fleming, A.F. et al.~~~~Co-trimoxazole and the blood~~~~Lancet, 1974, 2/7875, 284-285.~~~~McElroy JC, D'Arcy PF, Mukhtar HA, et al.~~~~In vitro experiments on chloroquine and pyrimethamine absorption in the presence of antacid constituents or kaolin.~~~~Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1982; 85: 153-158.~~~~Morrelli HF, Melmon KL.~~~~The clinician's approach to drug interactions.~~~~California Medicine 1968; 109 (5): 380-389.~~~~Rose, M.S. et al.~~~~Fatal outcome after combined therapy for myeloblastic leukaemia and toxoplasmosis.~~~~Lancet, 1973, 1/7803, 600.~~~~4.6. Use During Pregnancy and Lactation~~~~Derangeon PH, Marx Chemia C, Quereux G, et al.~~~~Les risques de l'association pyrimethamine-sulfadoxine dans le traitement antenatal de la toxoplasmose.~~~~J-Gynecol Obstet Biol Reprod 1992;21: 549-556.~~~~Editorial.~~~~Pyrimethamine combinations in pregnancy.~~~~The Lancet 1983; 2: 1005-1007.~~~~Edstein MD, Veenendaal JR, Newman K, et al.~~~~Excretion of chloroquine, dapsone and pyrimethamine in human milk.~~~~British Journal of Clinical Pharmacology 1986; 22: 733-735.~~~~Fuith LC, Reibnegger G, Honlinger M, et al.~~~~Screening for toxoplasmosis in pregnancy.~~~~The Lancet 1988; 2: 1196.~~~~Hohlfield P, Daffos F, Thulliez P, et al.~~~~Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment.~~~~The Journal of Pediatrics 1989; 115: 765-9.~~~~Keuter M, van Eijk A, Hoogstrate M, et al.~~~~Comparison of chloroquine, pyrimethamine and sulfadoxine, and chlorproguanil and dapsone as treatment for falciparum malaria in pregnant and non-pregnant women, Kakamega district, Kenya.~~~~British Medical Journal 1990; 301: 466-470.~~~~Subramanian D, Moise KJ, White AG.~~~~Imported Malaria in Pregnancy: Report of four cases and review of management.~~~~Clinical Infectious Diseases 1992; 15: 408-13.~~~~Thalhammer, O.~~~~Toxoplasmose und schwangerschaft: Prophylaxe, furherkennung und Therapie.~~~~Zentralbl. Gynaekol, 1983, 105/16, 1086-1092.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg

REF:MT312135/11

REG. ISP N° F-2449/09

~~Malaria~~~~Morley, D. et al.~~~~Controlled trial of pyrimethamine in pregnant women in an African village.~~~~British Medical Journal, 1964, 1, 667-668.~~~~Toxoplasmosis~~~~Stray-Pedersen B.~~~~Treatment of toxoplasmosis in the pregnant mother and newborn child.~~~~Scandinavian Journal of Infectious Diseases 1992; 84:23-31.~~~~W.H.O.~~~~W.H.O. Model prescribing information - drugs used in parasitic diseases. W.H.O.~~~~publication 1990; 53-60.~~~~4.7. Effects on Ability to Drive and Use Machines~~~~4.8. Undesirable Effects~~~~Canet, J. and Farinaud, E.~~~~Premiers essais de prophylaxie collective du paludisme en Indochine par la diamino~~~~2-4(chloro-4-phenyl)5-ethyl-6-pyrimidine (50-63-BW ou 4.753-RP).~~~~Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, 1952, 45, 645-652.~~~~Craven, S.A.~~~~Photosensitivity to pyrimethamine?~~~~British Medical Journal, 1974, 2/5918, 556.~~~~Costil, J. et al.~~~~Hyperphénylalaninémie induite par la pyriméthamine.~~~~Presse Médicale, 1976, 5/26, 1646-1647.~~~~de Paillerets, F. et al.~~~~Prevention of accidents due to use of pyrimethamine in the treatment of toxoplasmosis.~~~~Annales de Pédiatrie, 1975, 22/11, 801-804.~~~~Dern, R.J. et al.~~~~Toxicity studies of pyrimethamine (Daraprim).~~~~American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 1955, 4, 217-220.~~~~Frost, J.W. et al.~~~~Pyrimethamine in the treatment of polycythemia vera.~~~~Southern Medical Journal, 1958, 51, 1260-1263.~~~~Ghosh, M. et al.~~~~Therapy of toxoplasmosis uveitis.~~~~American Journal of Ophthalmology, 1965, 59, 55-61.~~~~Giles, C.L.~~~~The treatment of Toxoplasma uveitis with pyrimethamine and folinic acid.~~~~American Journal of Ophthalmology, 1964, 58, 611-617.~~~~Global Clinical Safety and Pharmacovigilance.~~~~Pyrimethamine (Daraprim): Convulsions.~~~~GSK Internal Report (Confidential), GM2003/00066/02, 2003.~~~~Global Clinical Safety and Pharmacovigilance.~~~~Pyrimethamine (Daraprim): Restructuring of the undesirable effects section of the~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg

REF:MT312135/11

REG. ISP N° F-2449/09

~~Global Core Text into MedDRA system organ class and frequency categories.~~~~GSK Internal Report (Confidential), GM2003/00205/01~~~~Grisham, R.S.G.~~~~Central nervous system toxicity of pyrimethamine (Daraprim) in man.~~~~American Journal of Ophthalmology, 1962, 54, 1119-1121.~~~~Kaufman, H.E. and Geisler, P.H.~~~~The haematologic toxicity of pyrimethamine (Daraprim) in Man.~~~~Archives of Ophthalmology, 1960, 64, 140-146.~~~~Laha, P.N. et al.~~~~Drug fever, leucocyte counts, erythrocyte sedimentation rate and urine after pyrimethamine (Daraprim).~~~~Indian Journal of Malariology, 1953(a), 7/4, 336-338.~~~~Laha, P.N. et al.~~~~Acute malaria treated with pyrimethamine (Daraprim).~~~~Indian Journal of Malariology, 1953(b), 7/4, 339-346.~~~~MacMillan A.L.~~~~Generalised Pustular Drug Rash.~~~~Dermatologica 1973; 146: 285-291.~~~~McCormack D, Morgan WKC.~~~~Fansidar hypersensitivity pneumonitis.~~~~British Journal of Diseases of the Chest 1987; 81: 194.~~~~Myatt AV, Hernandez T, Coatney GR.~~~~The toxicity of pyrimethamine (Daraprim) in man.~~~~American Journal of Tropical Medicine & Hygiene 1953; 2(5): 788-793.~~~~Perkins ES, Smith CH, Schofield PB.~~~~Treatment of uveitis with pyrimethamine (Daraprim).~~~~British Journal of Ophthalmology 1956; 40: 577-586.~~~~Ragab, A.H.~~~~Pyrimethamine in central nervous system leukaemia.~~~~Lancet, 1973, 1/7811, 1061.~~~~RSD/99/003, March 1999~~~~Pyrimethamine (Daraprim): Pancytopenia~~~~Glaxo-Wellcome Internal Document - Safety Evaluation Group, Worldwide Product Safety and Pharmacovigilance~~~~Ryan RW, Hart WM, Culligan JJ, et al.~~~~Diagnosis and treatment of toxoplasmic uveitis.~~~~Transactions American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology 1954: 867-884.~~~~Svanbom M, Rombo L, Gustafsson L.~~~~Unusual pulmonary reaction during short term prophylaxis with pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar).~~~~British Medical Journal 1984; 288: 1876.~~~~4.0. Overdose~~~~Akinyanju O, Goddell JC, Ahmed I. 1973.~~~~Pyrimethamine poisoning.~~~~British Medical Journal; 4: 147-148.~~FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg

REF:MT312135/11

REG. ISP N° F-2449/09

~~Chance I.~~~~Pyrimethamine poisoning.~~~~British Medical Journal 1956; 2: 1486.~~~~Davies SG.~~~~Two cases of Daraprim (Pyrimethamine) poisoning.~~~~The Central African Journal of Medicine 1956; 2: 364.~~~~Elmaleh J, Poulet B, Garnier R, et al.~~~~Les accidents graves lors de la prescription de pyriméthamine chez les nourrissons traités pour une toxoplasmose. (Accidental overdose with pyrimethamine).~~~~Therapie 1985; 40: 357-9.~~~~Guignard J.~~~~Intoxication aigue accidentelle par la pyrimethamine (Acute accidental poisoning with pyrimethamine).~~~~Ann. Pediatr 1965; 12: 120-123.~~~~Matthews JJ, Molitor JT, Hunt KK.~~~~Pyrimethamine-induced leukopenia and thrombocytopenia in a patient with malaria and tropical sprue: case report.~~~~Military Medicine 1973; 138: 280-283.~~~~Tracqui A, Mikail I, Kintz P, et al.~~~~Nonfatal prolonged overdose of pyrimethamine in an infant: measurement of plasma and urine levels using HPLC with diode array detection.~~~~Journal of Analytical Toxicology 1993; 17: 248-251.~~**5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES****5.1. Pharmacodynamic Properties****5.2. Pharmacokinetic Properties****Absorption**~~Cavallito JC, Nichol CA, Brenckman WD, et al.~~~~Lipid soluble inhibitors of dihydrofolate reductase.~~~~Drug Metabolism & Disposition 1978; 6: 329-337.~~~~Luft BJ, Hafner R.~~~~Toxoplasmic encephalitis.~~~~AIDS 1990; 4: 593-595.~~~~McLeod R, Mack D, Foss R, et al.~~~~Levels of pyrimethamine in sera and cerebrospinal and ventricular fluids from infants treated for congenital toxoplasmosis.~~~~Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1992; 36: 1040-1048.~~~~Stickney DR. 1972.~~~~Wellcome Report No. T-MCS-72-2.~~~~Weiss LM, Harris G, Berger M, et al.~~~~Pyrimethamine concentrations in serum and cerebrospinal fluid during treatment of acute toxoplasma encephalitis in patients with AIDS.~~~~The Journal of Infectious Diseases 1988; 157 (3): 580-583.~~**Distribution**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg

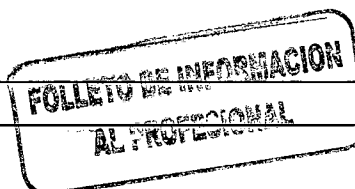
REF:MT312135/11

REG. ISP N° F-2449/09

~~Cavallito JC, Nichol GA, Bronckman WD, et al.
Lipid soluble inhibitors of dihydrofolate reductase.
Drug Metabolism & Disposition 1978; 6: 329-337.
Edstein MD, Rieckmann KH, Veenendaal JR.
Multiple dose pharmacokinetics and in vitro antimalarial activity of dapsone plus pyrimethamine (Maleprim*) in man.
British Journal of Clinical Pharmacology 1990; 30: 259-265.
Weiss LM, Harris C, Berger M, et al.
Pyrimethamine concentrations in serum and cerebrospinal fluid during treatment of acute toxoplasma encephalitis in patients with AIDS.
The Journal of Infectious Diseases 1988; 157 (3): 590-593.
Metabolism and Elimination
Brooks MH, Captain MG, Malloy JP, et al.
Quinine, pyrimethamine, and sulphurthodimethoxine: Clinical response, plasma levels, and urinary excretion during the initial attack of naturally acquired falciparum malaria.
Clinical Pharmacology and Therapeutics 1969; 10 (1): 85-91.
Cavallito JC, Nichol GA, Bronckman WD, et al.
Lipid soluble inhibitors of dihydrofolate reductase.
Drug Metabolism & Disposition 1978; 6: 329-337.
Jones CR, Ovenell SM.
Determination of plasma concentrations of dapsone, monoacetyl dapsone and pyrimethamine in human subjects dosed with Maleprim.
Journal of Chromatography 1970; 163: 179-185.
Smith CG, Ihrig J.
Persistent excretion of pyrimethamine following oral administration.
American Journal of Tropical Medicine & Hygiene 1959; 8: 60-62.
White NJ.
Clinical pharmacokinetics of antimalarial drugs.
Clinical Pharmacokinetics 1985; 10: 208-215.~~

5.3. — Proclinical Safety Data**Mutagenicity**

~~Adler I D, Kliesch U, van Hummelen P and Kirsch-Volders M.
Mouse micronucleus tests with known and suspect spindle poisons: results from two laboratories.
Mutagenesis 1991; 6(1): 47-53.
Aydemir N and Bilaloglu R.
The cytogenetic effects of pyrimethamine on male mouse germ cells.
J Environ Pathol Toxicol Oncol 1996; 15(2-4): 79-83.
Baranov VS, Chebotar NA.
Mutagenic effects of preovulatory administration of pyrimethamine on preimplantation rat embryos.
Tsitologiya i Genetika 1980; 14: 20-4.
Clive D. 1977.
Mutagenicity testing of pyrimethamine.
Wellcome Report No. TTEP/77/0036.~~



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg

REF:MT312135/11

REG. ISP N° F-2449/09

~~Clive D. 1979a.~~~~Mutagenicity testing of BW0063U50UM (pyrimethamine) in Salmonella.~~~~Wellcome Report No. TTEP/79/0026.~~~~Clive D. 1979b.~~~~Mutagenicity testing of BW0063U50UP (pyrimethamine) in L5178Y/TK+/- mouse lymphoma cells, with and without exogenous mammalian activation.~~~~Wellcome Report No. TTEP/79/0056.~~~~Egeli U, Aydemir N, Akpınar G, Cimen C, Ergul E, Tutar G et al.~~~~In vivo dominant lethal effect of pyrimethamine in male mouse germ cells.~~~~Mutagenesis 1990; 14: 67-69.~~~~Engeli U, Erdogan G.~~~~The clastogenic effect of pyrimethamine (Daraprim) on human chromosomes in lymphocyte culture.~~~~Cell Biology and Toxicology 1991; 7: 347-356.~~~~Leopardi P, Zijno A, Bassani B and Pacchierotti F.~~~~In vivo studies on chemically induced aneuploidy in mouse somatic and germinal cells.~~~~Mutat Res 1993; 287: 119-130.~~~~Mailhes JB, Aardema MJ and Marchetti F.~~~~Investigation of aneuploidy induction in mouse oocytes following exposure to vinblastine sulfate, pyrimethamine, diethylstilbestrol diphosphate or chloral hydrate.~~~~Environ Mol Mutagen 1993; 22: 107-114.~~~~Marrazzini A, Betti C, Bernacchi F, Barrai I and Barale R.~~~~Micronucleus test and metaphase analyses in mice exposed to known and suspected spindle poisons.~~~~Mutagenesis 1994; 9: 505-515.~~~~Middleton KR, Wiseman D.~~~~The testing of some antimalarial drugs for mutagenic activity.~~~~Journal of Pharmacy & Pharmacology 1981; 33: 75.~~~~Ono T and Yoshimura H.~~~~Analysis of micronucleus induction of pyrimethamine in in vitro CHL cells and in in vivo mouse bone marrow cells.~~~~Mutagenesis 1996; 11: 85-88.~~~~Carcinogenicity~~~~National Cancer Institute Carcinogenic Technical Services Report 1978.~~~~Bioassay of pyrimethamine for possible carcinogenicity.~~~~Wellcome Report No. TTX/78/0001.~~~~Teratogenicity~~~~Andrade ATL, Guerra MO, Silva NOG, et al.~~~~Antifertility effects of pyrimethamine.~~~~Excerpta Medica, International Congress Series 1976; 370: 317-321.~~~~Dyban AP, Sekirina G, Golinskii GF.~~~~Sensitivity of early mouse embryos to the antifolate drug pyrimethamine.~~~~Experimental Biology 1976; 82:10.~~~~Fraser PJ. 1968a.~~~~The effects of pyrimethamine, dapsone and a 1:8 mixture of pyrimethamine and dapsone in pregnant animals.~~~~Wellcome Report No. BPHR/68/0016.~~FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DARAPRIM COMPRIMIDOS 25 mg

REF:MT312135/11

REG. ISP N° F-2449/09

~~Fraser PJ, 1968b.~~~~The effects of pyrimethamine, sulphormethoxine and a 1:20 mixture of pyrimethamine and sulphormethoxine in pregnant animals.~~~~Wellcome Report No. BPHR/68/0006.~~~~Misawa J, Koukee E, Teramoto S, et al.~~~~Teratogenic activity of pyrimethamine in Gottingen minipig.~~~~Toxicology Letters 1982; 10: 51-54.~~~~Petter C, Bourbon J. 1975.~~~~Foetal red cell macrocytosis induced by pyrimethamine; its teratogenic role.~~~~Experimentia; 31: 369-70.~~~~Tangaprogassom A-M, Tangaprogassom MJ, Horvath C, et al.~~~~Vascular anomalies and pyrimethamine-induced malformations in the rat.~~~~Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis 1985; 5: 55-62.~~~~Fertility~~~~Gesentino MJ, Pakyz RE, Fried J.~~~~Pyrimethamine: An approach to the development of a male contraceptive.~~~~Proceedings of the National Academy of Sciences, USA 1990; 87: 1431-35.~~~~Wong PYD, Fu WO, Lau SKD.~~~~Antifertility effects of some sulphonamides and related compounds and accumulation in the epididymides of male rats.~~~~Journal of Reproductive Fertility 1987; 81: 259-67.~~~~6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS~~

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL